



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 261 539
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 87113393.0

(51) Int. Cl.4: C07D 215/26 , C07D 215/20 ,
C07D 215/22 , C07D 215/14 ,
C07D 213/74 , C07D 213/38 ,
A61K 31/47 , A61K 31/44

(22) Anmeldetag: 14.09.87

(31) Priorität: 24.09.86 DE 3632329

(71) Anmelder: BAYER AG
Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.03.88 Patentblatt 88/13

(72) Erfinder: Mohrs, Klaus, Dr.
Claudiusweg 9
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Perzborn, Elisabeth, Dr.
Am Tescher Busch 13
D-5600 Wuppertal 11(DE)
Erfinder: Seuter, Friedel, Dr.
Moospfad 18
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Fruchtmann, Romanis, Dipl.-Biologin
Konrad-Adenauer-Ufer 71
D-5000 Köln 1(DE)
Erfinder: Kohlsdorfer, Christian, Dr.
Franz-Stryck-Strasse 16
D-5042 Erftstadt(DE)

(54) Substituierte Phenylsulfonamide.

(57) Neue substituierte Phenylsulfonamide können durch Umsetzung von entsprechenden Aminen mit Sulfonhlogeniden hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe zur Hemmung von enzymatischen Reaktionen und zur Hemmung der Thrombozytenaggregationen eingesetzt werden.

EP 0 261 539 A2

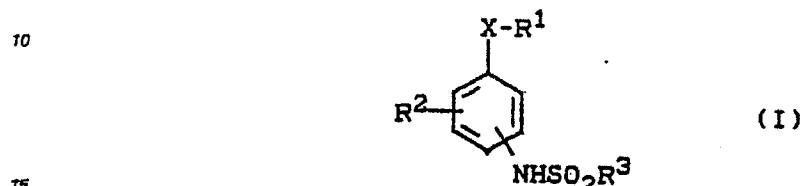
Substituierte Phenylsulfonamide

Die Erfindung betrifft substituierte Phenylsulfonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Aus US-Patentschrift 4 581 457 ist bekannt, das Phenylsulfonamide mit einer Benzimidazolylmethoxygruppe oder mit einer Benzothiazolylmethoxygruppe im Aromaten antiinflammatorische Wirkung haben.

5 O-Pyridylbenzylsulfonamide werden in JP 61/010548 mit einer antiinflammatorischen und antithrombotischen Wirkung und in CA 101, 110849 v mit einer Pflanzenschutzwirkung beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl-oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

20 R² -für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

R³ -für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylothio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl, oder

25 -für Pentafluorphenyl oder

- für geradketiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylothio oder Trifluormethyl und

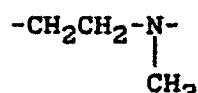
X - für eine Gruppierung -O-, -A-B- oder -B-A- steht,

30 wobei

A - -O-,



, oder



bedeutet und

45 B - -CH₂- oder



bedeutet

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O- steht, und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der substituierten Phenylsulfonamide können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Die erfindungsgemäßen Stoffe zeigen überraschenderweise eine gute antiinflammatorische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung und können zur therapeutischen Behandlung von Menschen und Tieren verwendet werden.

Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind der Cyclopantan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

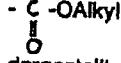
Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isoproxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

Alkythio steht im allgemeinen für einen über ein Schwefelatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkythio mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkythiorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio, Isohexylthio, Heptylthio, Isoheptylthio, Octylthio oder Isooctylthio genannt.

Alkylsulfonyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der über eine SO₂-Gruppe gebunden ist. Bevorzugt ist Niedrigalkylsulfonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, Pentylsulfonyl, Isopentylsulfonyl, Hexylsulfonyl, Isohexylsulfonyl.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Aryreste sind Phenyl, Naphthyl und Biphenyl.

Alkoxy carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

40 Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Insbesondere bevorzugt wird ein Alkoxy carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropanoylcarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

45 Aryloxy steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy oder Naphthoxy.

Halogenalkyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Halogenatomen, bevorzugt mit einem oder mehreren Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen. Bevorzugt ist Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und mit einem oder mehreren Fluor- und/oder Chloratomen. Besonders bevorzugt ist Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und mit bis zu 5 Fluoratomen oder mit bis zu 3 Chloratomen. Beispielsweise seien genannt: Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Fluorethyl, Chlorethyl, Bromethyl, Fluorpropyl, Chlorpropyl, Brompropyl, Fluorbutyl, Chlorbutyl, Brombutyl, Fluorisopropyl, Chlorisopropyl, Bromisopropyl, Fluorisobutyl, Chlorisobutyl, Bromisobutyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Difluorethyl, Dichlorethyl, Trifluorethyl und Trichlorethyl. Ganz besonders bevorzugt sind Trifluormethyl, Difluormethyl, Fluormethyl und Chlormethyl.

Halogenalkoxy steht im allgemeinen für über ein Sauerstoffatom gebundenes geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Halogenatomen, bevorzugt mit 1 oder mehreren Fluor-, Chlor-und/oder Bromatomen. Bevorzugt ist Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und mit einem oder mehreren Fluor-und/oder Chloratomen. Besonders bevorzugt ist

- 5 Halogenalkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und mit bis zu 5 Fluoratomen oder mit bis zu 3 Chloratomen. Beispielsweise seien genannt: Fluormethoxy, Chlormethoxy, Fluorethoxy, Chlorethoxy, Brommethoxy, Fluorpropoxy, Chlorpropoxy, Brompropoxy, Fluorbutoxy, Chlorbutoxy, Brombutoxy, Fluorisopropoxy, Chlorisopropoxy, Bromisopropoxy, Difluormethoxy, Dichlormethoxy, Trifluormethoxy, Trichlormethoxy, Difluorethoxy, Dichlorethoxy, Trifluorethoxy, Trichlorethoxy. Ganz besonders bevorzugt sind Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Fluormethoxy und Chlormethoxy.

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Fluor, Chlor oder Brom. Besonders bevorzugt steht Halogen für Fluor oder Chlor.

Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher

- 15 R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl-oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Niederalkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylsulfonyl,

R² -für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder Niederalkoxycarbonyl steht,

- 20 R³ -für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Cyano, Niederalkoxycarbonyl oder

-für Pentafluorphenyl oder

-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Cyano, Niederalkoxy oder Trifluormethyl und

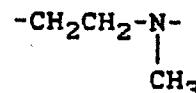
- 25 X - für eine Gruppierung -O-, -A-B-oder -B-A-steht,
wobei
A - -O-,

30



35 oder

40



- bedeutet
und
B - -CH₂-oder

45



50

bedeutet,
wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht,
und deren Satze.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
in welcher

- 55 R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl-oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Trifluormethyl,

R² -für Wasserstoff, Cyano, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl steht,

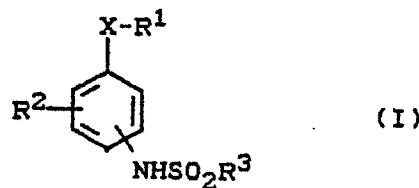
R³ -für Phenyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit

- bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder
 -für Pentafluorphenyl oder
 -für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor oder Phenyl und
 X - für -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -OCH(CH₃)-, -CH₂N(CH₃)-, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-steht, wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht, und deren Salze.
- 10 Beispieleweise seien folgende substituierte Phenylsulfonamide genannt.
 N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid
 N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 15 N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid
 N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 20 N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 25 N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid
 N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]butansulfonamid
 N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 30 N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid
 N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid
 N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 35 N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamide
 N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid
 N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid
 40 N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamide
 N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamid
 45 N-[4-(4-Methylchinolin-2-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamide
 N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid
 N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 50 N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]pentafluorbenzolsulfonamid
 N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-1-methylbutansulfonamid
 N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid
 55 N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid Hydrochlorid
 N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid

- N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 N-[4-{1-(Chinolin-2-yl)ethyloxy}phenyl]butansulfonamid
 N-[4-(Chinolin-2-yl)methyloxy-3-cyano-phenyl]butansulfonamid
 N-[3-Ethoxycarbonyl-4-(chinolin-2-yl)methyloxy-phenyl]butansulfonamid
 5 N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid
 10 N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid
 N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid
 15 N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]butansulfonamid
 N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid
 N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid
 N,N',N'-{3-[[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl]phenyl}-4-chlorbenzolsulfonamid
 20 N,N',N'-{3-[[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminoethyl]phenyl}-3-trifluormethylbenzolsulfonamid
 N,N',N'-{3-[[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminoethyl]phenyl}butansulfonamid

Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)

25



30

in welcher

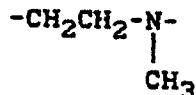
- R¹ - für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,
 35 R² - für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,
 R³ - für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkythio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder
 40 - für Pentafluorphenyl oder
 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkythio oder Trifluormethyl und
 45 X - für eine Gruppierung -O-, -A-B- oder -B-A- steht,
 wobei
 A - -O-,

50



, oder

55



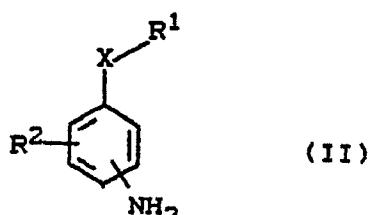
bedeutet
B - CH_2 -oder

5



bedeutet
wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht,
und deren Salze
gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Amine der allgemeinen Formel (II)

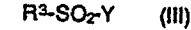
15



20

in welcher
R¹, R² und X die oben angegebene Bedeutung haben, mit Sulfonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel
(III)

25



in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat
und

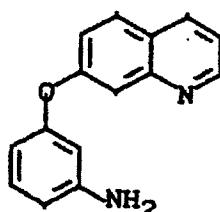
30

Y - für Halogen steht

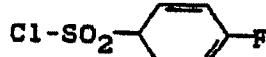
in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt und dann
gegebenenfalls im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden Säure umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema erläutert werden:

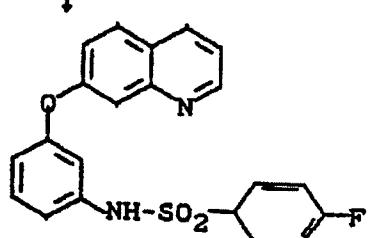
35



+



40



45

50

Als Lösungsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich übliche organische Lösungsmittel, die sich
unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan,
Tetrahydrofuran oder Glycoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan,
Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Te-
trachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin,
Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitrome-

than. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können übliche basische Verbindungen sein. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalihydride wie Natrimumhydrid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert-butylat, oder Alkaliamide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie

- 5 Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Dimethylaminopyridin, Triethylamin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en oder 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en.
- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30° C bis +150° C, bevorzugt von -20° C bis +80° C durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

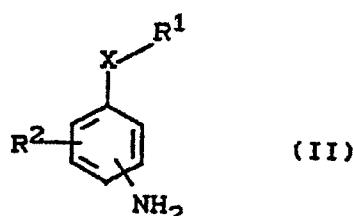
- 15 Im allgemeinen setzt man 1 bis 5 Mol, bevorzugt 1 bis 2 Mol, besonders bevorzugt 1 Mol Sulfonsäurehalogenid, bezogen auf 1 Mol des Amins ein. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, bezogen auf das Sulfonsäurehalogenid eingesetzt.

Als Sulfonsäurehalogenide für das erfindungsgemäße Verfahren seien beispielsweise genannt:

- 4-Toluol-sulfonylchlorid
 20 4-Chlorphenyl-sulfonylchlorid
 4-Fluorphenyl-sulfonylchlorid
 3-Trifluormethylphenyl-sulfonylchlorid
 Pentafluorphenyl-sulfonylchlorid
 2,5-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid
 25 4-Methoxyphenyl-sulfonylchlorid
 Propyl-sulfonylchlorid
 Butyl-sulfonylchlorid
 Isobutyl-sulfonylchlorid
 1-Methylbutyl-sulfonylchlorid
 30 3-Chlorpropyl-sulfonylchlorid
 4-Chlorbutyl-sulfonylchlorid
 Pentyl-sulfonylchlorid

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine der allgemeinen Formel (II)

35



40

45 in welcher

R¹ - für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,
 R² - für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

und

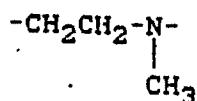
50 X - für eine Gruppierung
 -O-, -A-B- oder -B-A- steht,
 wobei
 A - -O-,

55



, oder

5



bedeutet

und B - $-\text{CH}_2-$ oder

10



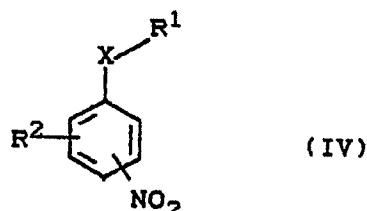
15 bedeutet

wobei R¹ nicht für eine Pyridylgruppe stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht, können hergestellt werden, indem man

Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (IV)

20

25

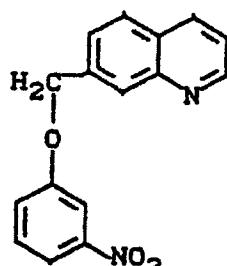


30 in welcher

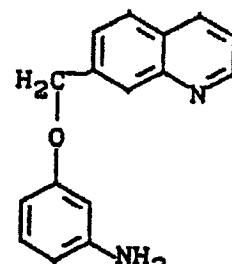
R¹, R² und X die oben angegebene Bedeutung haben reduziert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema erläutert werden:

35



Reduktion



45

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen durch Hydrierung mit Metallkatalysatoren wie beispielsweise Platin, Palladium, Palladium auf Tierkohle, Platinoxid oder Raney-Nickel, bevorzugt mit Palladium auf Tierkohle, in Anwesenheit von Säuren.

Als Säuren können erfindungsgemäß starke Mineralsäuren aber auch organische Säuren eingesetzt werden. Bevorzugt sind dies Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Essigsäure, Oxalsäure, Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Methan-, Ethan-, Phenyl- oder Toluolsulfinsäure, oder Naphthalindisulfinsäure.

Der Katalysator wird hierbei im allgemeinen in einer Menge von 0,1 bis 50 Mol-%, bevorzugt von 1 bis 10 Mol-% bezogen auf 1 Mol der Nitroverbindung eingesetzt.

Die Hydrierung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20° C bis +100° C, bevorzugt im Bereich von 0° C bis +50° C.

Im allgemeinen erfolgt die Hydrierung bei Normaldruck. Es ist ebenso möglich, die Hydrierung bei einem Überdruck von 2 bis 200 bar, bevorzugt von 2 bis 50 bar durchzuführen.

Als Lösemittel für die Hydrierung eignen sich Wasser und neutrale organische Lösemittel. Bevorzugt gehören hierzu Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmono-oder -dimethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Eisessig, Trifluoressigsäure, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Aceton oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

5 Darüberhinaus kann die Reduktion auch nach Methoden durchgeführt werden, wie sie im allgemeinen zur Reduktion von Nitrogruppen zu Aminogruppen üblich ist. Hierbei seien beispielsweise zu nennen:
Die Reduktion mit Hydrazin in Wasser und/oder Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol
10 oder Isopropanol, bevorzugt in Anwesenheit von Katalysatoren wie Platin, Palladium oder Palladium auf Tierkohle in einem Temperaturbereich von 0° C bis +150° C, bevorzugt von +20° C bis +100° C.

15 Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in neutralen Lösemitteln wie Ether z.B. Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff in einem Temperaturbereich von -30° C bis +150° C, bevorzugt von 0° C bis +80° C oder
Reduktion mit Zink in Wasser und/oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol in Anwesenheit von Säuren wie Salzsäure oder Essigsäure.

Ebenso können die erfindungsgemäß verwendeten Amine hergestellt werden, wie es beispielsweise in DE-A-1 36 07 382 beschrieben wird.

20 Als Amine werden beispielsweise erfindungsgemäß verwendet:

8-(2-Aminophenoxy)chinolin

7-(4-Aminophenoxy)chinolin

8-(4-Aminophenoxy)chinolin

8-(3-Aminophenoxy)chinolin

25 8-(4-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin

8-(4-Amino-2-chlorphenoxy)chinolin

8-(4-Aminophenoxy)-6-methyl-chinolin

8-(2-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin

6-(2-Aminophenoxy)chinolin

30 2-(4-Aminophenoxy)methyl)chinolin

2-(2-Aminophenoxy)methyl)chinolin

2-(3-Aminophenoxy)methyl)chinolin

2-(4-Amino-2-cyano-phenoxy)methyl)chinolin

2-[1-(4-Aminophenoxy)ethyl]chinolin

35 2-(4-Amino-2-ethoxycarbonyl-phenoxy)methyl)chinolin

8-(2-Aminobenzoyloxy)chinolin

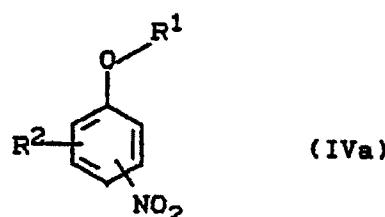
8-(3-Aminobenzoyloxy)chinolin

2-[N-(3-Aminobenzyl)-N-methyl]aminopyridin

2-[2-(N-3-aminobenzyl-N-methyl)aminoethyl]pyridin

40 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (IV), wobei
a) Nitroverbindungen, in welchen R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben und X für -O-steht,
R¹ jedoch nicht für einen Pyridylrest steht,
der allgemeinen Formel (IVa)

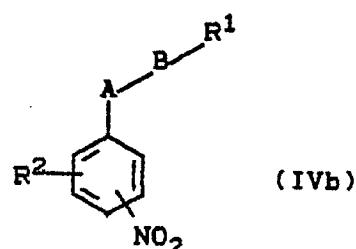
45



50

entsprechen und wobei

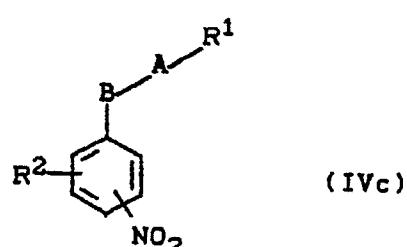
55 b) Nitroverbindungen, in welchen R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben und X für -A-B-steht,
der allgemeinen Formel (IVb)



entsprechen und wobei

c) Nitroverbindungen in welchen R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben und X für -B-A steht, der allgemeinen Formel (IVc)

15



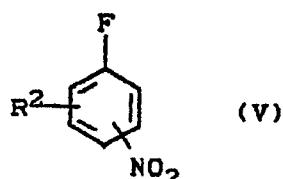
25

entsprechen,

können hergestellt werden, indem man

Fluornitrophenylverbindungen der allgemeinen Formel (V)

30



in welcher R³ die angegebene Bedeutung hat, mit Alkoholen der allgemeinen Formel (VI)
R¹-OH (VI)

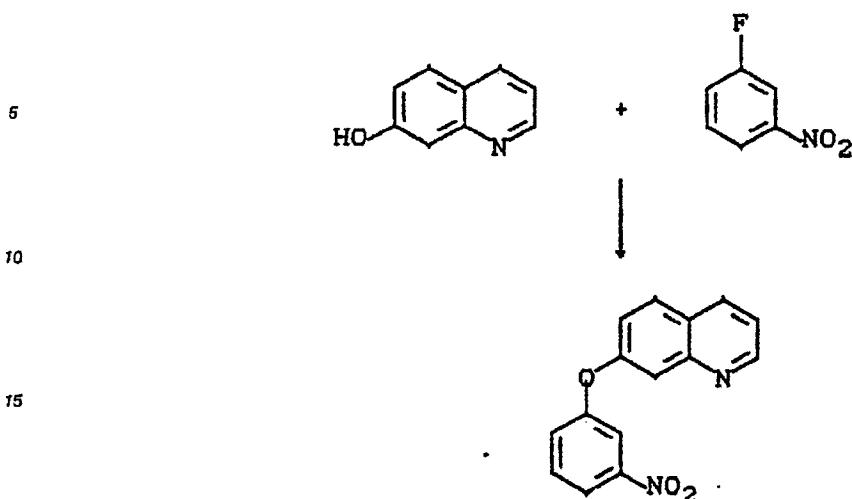
40 in welcher R¹ die angegebene Bedeutung hat aber nicht für einen Pyridylrest stehen darf, in geeigneten Lösungsmitteln in Anwesenheit von Basen umgesetzt.

Die Reaktion kann durch folgendes Formelschema verdeutlicht werden:

45

50

55



- 20 Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether, wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder Tetrachlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

25 Als Basen können die üblichen anorganischen oder organischen Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder organische Amine wie Triethylamin, Pyridin oder Methylpiperidin.

30 Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0° C bis +150° C, bevorzugt von +20° C bis +100° C durchgeführt.

35 Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

40 Im allgemeinen setzt man 0,5 bis 2 Mol, bevorzugt 1 Mol Alkohol bezogen auf 1 Mol Fluornitrophenylverbindung ein.

45 Als Fluornitrophenylverbindungen werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

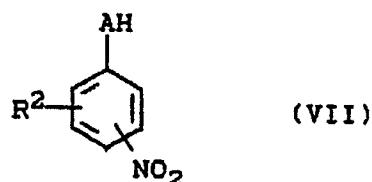
2-Fuornitrobenzol,
3-Fuornitrobenzol,
4-Fuornitrobenzol.

50 Als Alkohole werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

2-Hydroxychinolin,
4-Hydroxychinolin,
5-Hydroxychinolin,
8-Hydroxychinolin,
1-Hydroxyisochinolin,
5-Hydroxyisochinolin,
2-Hydroxy-4-methyl-chinolin,
8-Hydroxy-4-methyl-chinolin,
8-Hydroxy-6-methyl-chinolin.

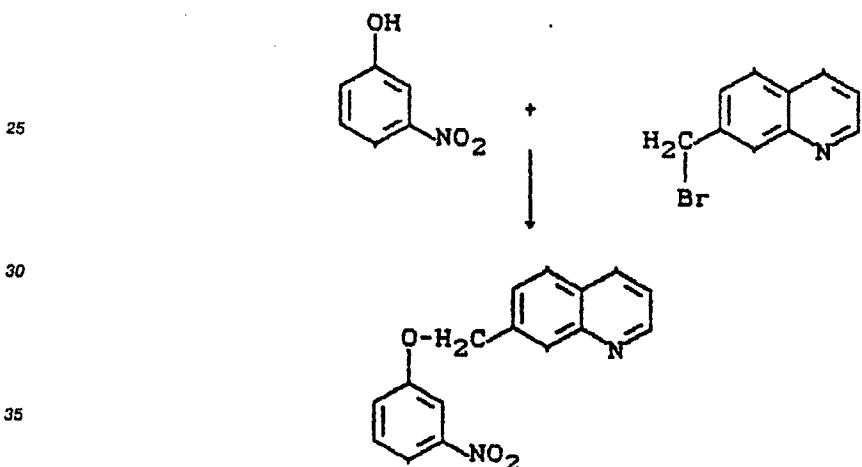
55 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (VI) sind bekannt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IVb) werden hergestellt,

60 indem man Nitrophenylverbindungen der allgemeinen Formel (VII)



- in welcher
- 10 R² und A die angegebene Bedeutung haben,
mit Halogeniden der allgemeinen Formel (VIII)
Hal-B-R¹ (VIII)
- 15 In welcher
R¹ und B die angegebene Bedeutung haben
und
Hal - für Chlor, Brom oder Iod steht,
in geeigneten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.
- Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durch das folgende Formelschema erläutert werden:

20



- Als Lösungsmittel eignen sich die üblichen organischen Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, oder Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen.

40 Als Basen eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat oder organische Amine wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder Morphin.

45 Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium, oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen.

50 Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0° C bis +150° C, bevorzugt von +10° C bis +100° C durchgeführt.

55 Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Im allgemeinen setzt man 0,5 bis 5, bevorzugt 1 bis 2 Mol Halogenid bezogen auf 1 Mol Nitrophenylverbindung ein. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf das Halogenid eingesetzt.

Als Nitrophenylverbindungen werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

- 5 2-Nitrophenol,
3-Nitrophenol,
4-Nitrophenol.

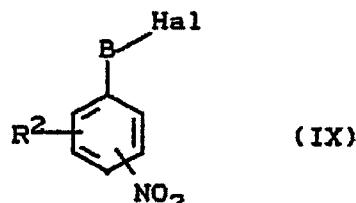
Als Halogenide werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

- 8-Chlormethyl-chinolin,
10 7-Chlormethyl-chinolin,
2-Chlormethyl-chinolin,
2-Chlormethyl-pyridin,
3-Chlormethyl-pyridin,
4-Chlormethyl-pyridin,
15 2-Chlormethyl-4-methyl-chinolin,
8-Chlormethyl-6-methyl-chinolin.

Die Ausgangsverbindungen (VII) und (VIII) sind bekannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IVc) werden hergestellt indem man

- 20 Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



- 30 In welcher

R^2 und B die oben angegebene Bedeutung haben
und

- 35 Hal - für Chlor, Brom oder Iod steht,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)
H-A-R^1 (X)

In welcher

A und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,
in geeigneten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

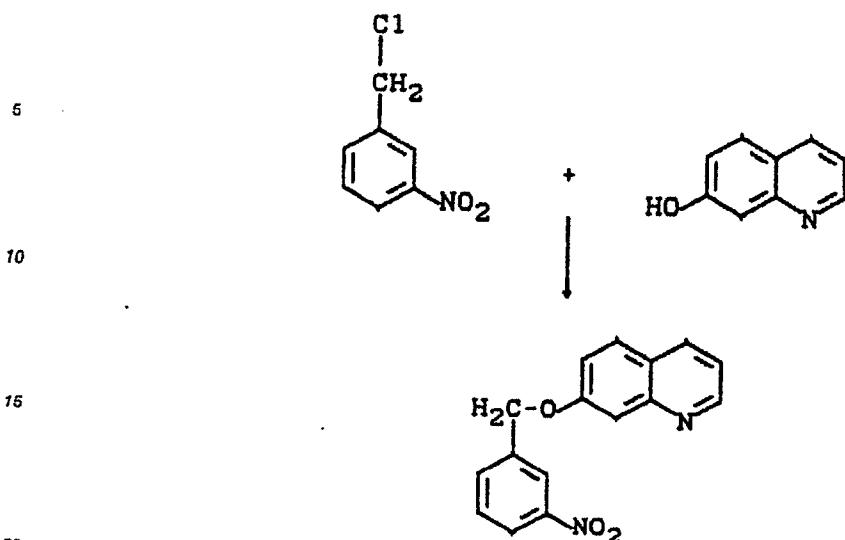
- 40 Das Verfahren kann beispielsweise durch das folgende Formelschema erläutert werden:

45

50

96

55



Lösungsmittel, Basen sowie die Bedingungen zur Durchführung des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVc) wurden bereits ausführlich für das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVb) beschrieben.

Als Halogenide werden beispielsweise erfundene Formel (IV) verwandt:

- 25 2-Chlormethyl-nitrophenol,
3-Chlormethyl-nitrophenol,
4-Chlormethyl-nitrophenol.

Als Hydroxyverbindungen wurden beispielsweise erfindungswichtige

- 30 2-Hydroxy-chinolin,
 3-Hydroxy-chinolin,
 5-Hydroxy-chinolin,
 6-Hydroxy-chinolin,
 8-Hydroxy-chinolin,
 2-Hydroxy-pyridin,
 35 3-Hydroxy-pyridin,
 4-Hydroxy-pyridin,
 5-Hydroxy-4-methyl
 8-Hydroxy-4-methyl

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ sind:

- 40 Die Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) und (X) sind bekannt. Die erfindungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können als Wirkstoffe in Arzneimitteln eingesetzt werden. Die neuen Stoffe wirken als Hemmer (Stimulatoren) von enzymatischen Reaktionen im Rahmen des Arachidonsäurestoffwechsels, insbesondere der Lipoxygenase. Darüberhinaus wirken sie thrombozytenaggregationshemmend.

Sie sind somit bevorzugt zur Behandlung und Verhütung von Erkrankungen der Atemwege wie Lungen/Asthma, Bronchitis, Emphysem, Schocklunge, Pulmonaler Hypertonie, Entzündungen, Rheuma, Arthritis, Thrombosen, Thromboembolien, Ischämien (peripherie, cardiale, cerebrale Durchblutungsstörungen), Herz- und Hirninfarkten, Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris, Arteriosklerose, bei Lebertransplantationen, Dermatosen wie Psoriasis, Metastasen und zur Cytoprotektion im Gastrointestinaltrakt geeignet.

- 50 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie
Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter
Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei
soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der
Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungs-
spielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

- 5 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talcum, Kreide), Synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kiesel säure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate, Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin-Sulfatblaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talcum, Stearin säure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talcum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

35

Herstellungsbeispiele

Die Retentionszeiten R_t (min) werden mit einem HPLC-Gerät (Fa. Knauer) an Hibar-Säulen (Fa. Merck) ermittelt.

40 System a: RP-8, 7 μm

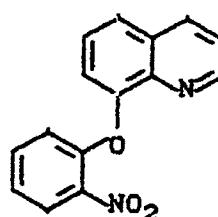
Durchfluß: 2 ml/min

Eluens: Acetonitril/Wasser = 70:30 (v/v)

45 Beispiel 1

8-(2-Nitrophenoxy)chinolin

50



55

29 g 8-Hydroxychinolin und 28 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25° C in 400 ml

Dimethylformamid gerührt. Es werden 21 ml 2-Fluor-nitrobenzol, gelöst in 100 ml Dimethylformamid, zugetropft, und das Reaktionsgemisch wird 15 h bei 25° C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 82% der Theorie

Fp. : 113 - 114° C (Methanol)

Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

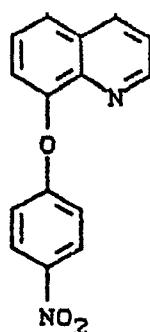
10

Beispiel 2

15

8-(4-Nitrophenoxy)chinolin

20



25

Ausbeute: 80%

Fp. : 165 - 166° C (Methanol)

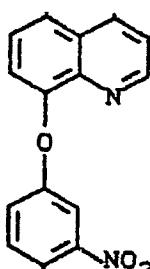
30

Beispiel 3

35

8-(3-Nitrophenoxy)chinolin

40



45

Ausbeute: 58% der Theorie

Fp. : 133 - 134° C (Methanol)

50

55

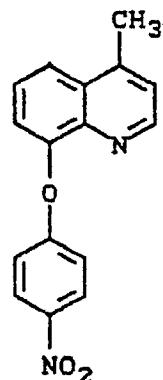
Beispiel 4

4-Methyl-8-(4-nitrophenoxy)chinolin

5

10

15



20 Ausbeute: 88% der Theorie
Fp. : 148 - 149° C (Methanol)

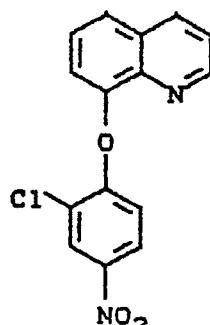
Beispiel 5

25 8-(2-Chlor-4-nitrophenoxy)chinolin

30

35

40



45

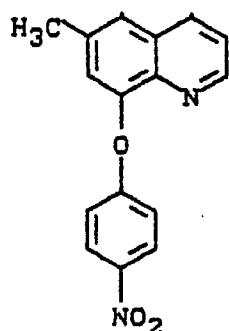
50

55

Beispiel 6

6-Methyl-8-(4-nitrophenoxy)chinolin

5



10

15

Ausbeute: 60% der Theorie

Fp. : 143° C (Ethanol)

20

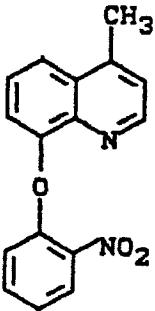
Beispiel 7

4-Methyl-8-(2-nitrophenoxy)chinolin

25

30

35

Ausbeute: 69% der Theorie
Fp. : 98 - 99° C (Ethanol/Wasser)

40

45

Beispiel 8

6-(2-Nitrophenoxy)chinolin

50

55

Ausbeute: 86% der Theorie
Fp. : 114 - 116° C (Ethanol)

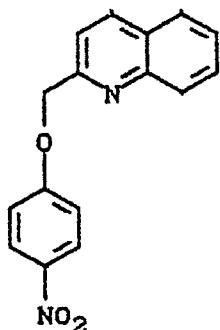
Beispiel 9

2-(4-Nitrophenoxy)methyl)chinolin

5

10

15



25

Beispiel 10

30

35

40

45

50

55

20

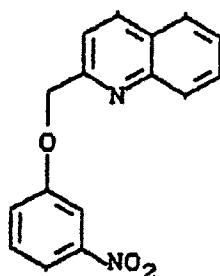
Beispiel 11

2-(3-Nitrophenoxyethyl)chinolin

5

10

15



Ausbeute: 94% der Theorie
Fp. : 109° C (Methanol)

20

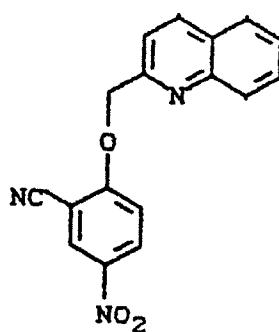
Beispiel 12

2-(2-Cyano-4-nitrophenoxyethyl)chinolin

25

30

35



Ausbeute: 50% der Theorie
Fp. : 161 - 162° C (Methanol)

40

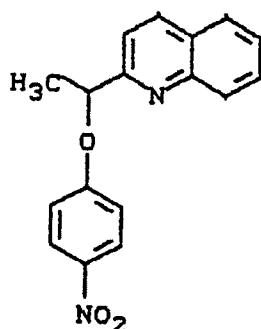
Beispiel 13

2-[1-(4-Nitrophenoxy)ethyl]chinolin

45

50

55



Ausbeute: 75% der Theorie

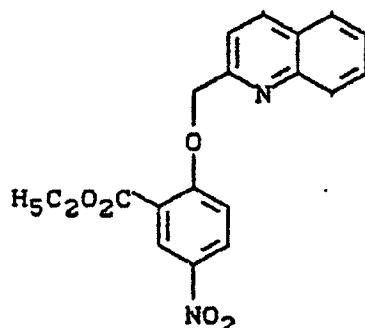
R_t = 2.07 (System a)

Beispiel 14

5

2-(2-Ethoxycarbonyl-4-nitrophenoxy)methyl)chinolin

10



15

20

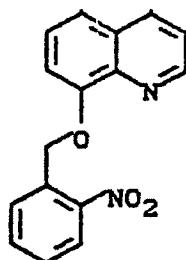
Ausbeute: 40% der Theorie
Fp. : 139 - 140° C (Ethanol)

25

Beispiel 15

8-(2-Nitrobenzyloxy)chinolin

30



35

40

42 g 8-Hydroxychinolin und 40 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25° C in 400 ml Dimethylformamid gerührt. Danach werden 50 g 2-Nitrobenzylchlorid in 150 ml Dimethylformamid zuge-tropft, die Mischung 15 h bei 25° C gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 84% der Theorie

Fp. : 151 - 153° C (Ethanol)

45

Analog Beispiel 15 wurden hergestellt:

50

55

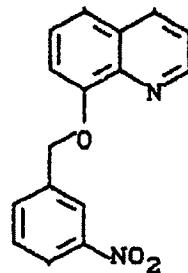
Beispiel 16

8-(3-Nitrobenzyloxy)chinolin

5

10

15



Ausbeute: 70% der Theorie
Fp. : 98 - 99° C (Ethanol)

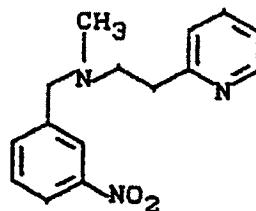
20

Beispiel 17

2-[N-Methyl-N-(3-nitrobenzyl)aminoethyl]pyridin

25

30



- Zu einer Lösung von 5,4 g 2-(2-Methylaminoethyl)pyridin in 20 ml Methanol werden bei 40° C 6,8 g 3-Nitrobenzylchlorid in 25 ml Methanol langsam zugetropft. Anschließend gibt man 15 ml Triethylamin in 15 ml Methanol zu und röhrt 15 bei 40° C. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 300 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan / Methanol 100:5) chromatographiert.
- Ausbeute: 82% der Theorie
Kp. : 245° C / 0.5 mm (Kugelrohr)

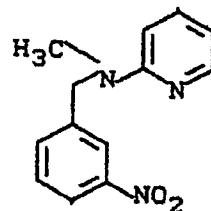
Beispiel 18

45

2-[N-(3-Nitrobenzyl)-N-methyl]aminopyridin

50

55



21,6 g 2-Methylaminopyridin und 34,2 g 3-Nitrobenzylchlorid werden 30 min auf 50° C erwärmt. Nach Zugabe von 3 g Dimethylaminopyridin wird 3 h auf 100° C erwärmt. Nach Abkühlen wird das

Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen und mit 2 N NaOH und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt: Der Rückstand wird über Kieselgel (Eluens: Dichlormethan) chromatografiert. Das Produkt kristallisiert aus.

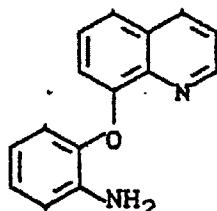
Ausbeute: 55% der Theorie

5 Fp.: 56 - 57° C

Beispiel 19

10 8-(2-Aminophenoxy)chinolin

15



20

35,4 g 8-(2-Nitrophenoxy)chinolin und 3,4 g 10%iges Palladium/Kohle werden unter Stickstoff in 350 ml Methanol suspendiert und erwärmt. Unter Rückfluß werden 27,8 ml Hydrazinhydrat langsam zugetropft, danach wird weitere 2 h im Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Katalysator abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

25 Ausbeute: 69% der Theorie

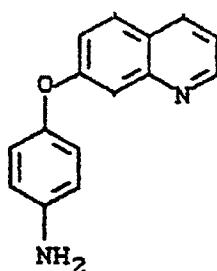
Fp.: 135° C (Methanol)

Analog Beispiel 19 wurden hergestellt:

30 Beispiel 20

7-(4-Aminophenoxy)chinolin

35



40

45

Ausbeute: 72% der Theorie

Fp.: 131° C (Ethanol)

50

55

Beispiel 21

8-(4-Aminophenoxy)chinolin

5

10

15

20

Beispiel 22

8-(3-Aminophenoxy)chinolin

25

30

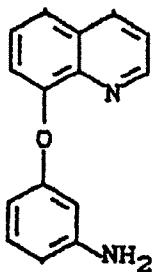
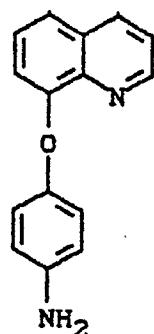
35

40

45

50

55



Ausbeute: 68% der Theorie

Fp. : 204° C (Methanol)

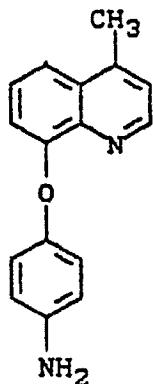
Beispiel 23

8-(4-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin

5

10

15



20 Ausbeute: 71% der Theorie
Fp. : 157 - 159° C (Ethanol)

25

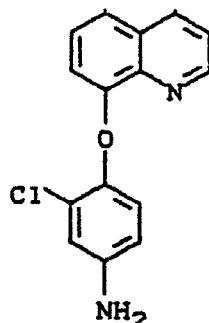
Beispiel 24

8-(4-Amino-2-chlorphenoxy)chinolin

30

35

40



45

Ausbeute: 28% der Theorie
Fp. : 181 - 182° C

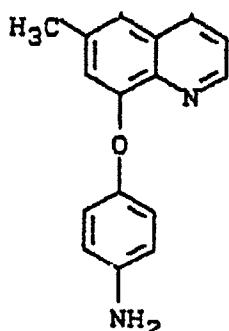
50

55

Beispiel 25

8-(4-Aminophenoxy)-6-methyl-chinolin

5



10

15

20

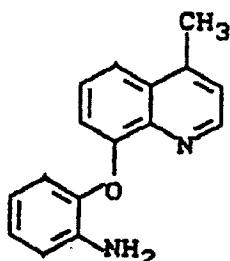
Ausbeute: 77% der Theorie
Fp. : 184 - 185° C (Ethanol)

25

Beispiel 26

8-(2-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin

25



30

35

Ausbeute: 84% der Theorie
Fp. : 160 - 161° C (Ethanol)

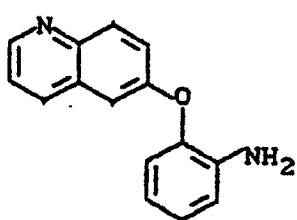
40

Beispiel 27

6-(2-Aminophenoxy)chinolin

45

50



55

Ausbeute: 74% der Theorie
Fp. : 115 - 117° C (Ethanol)

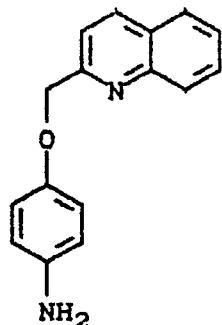
Beispiel 28

2-(4-Aminophenoxyethyl)chinolin

5

10

15



Ausbeute: 64% der Theorie
 Fp. : 126 - 128° C (Methanol)

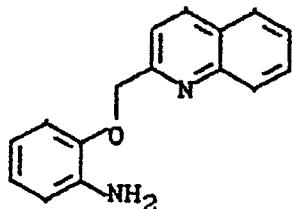
20

Beispiel 29

2-(2-Aminophenoxyethyl)chinolin

25

30



35 Ausbeute: 71% der Theorie
 Fp. : 66 - 69° C. (i-Propanol)

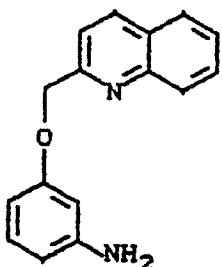
40

Beispiel 30

2-(3-Aminophenoxyethyl)chinolin

45

50



55 Ausbeute: 67% der Theorie
 Fp. : 98 - 99° C (Methanol)

Beispiel 31

2-(4-Amino-2-cyano-phenoxyethyl)chinolin

5

10

15

20

Beispiel 32

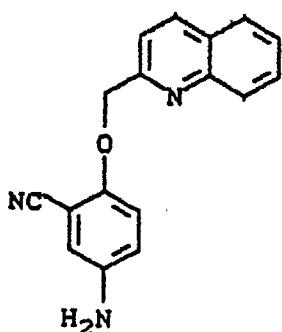
2-[1-(4-Aminophenoxy)ethyl]chinolin

25

30

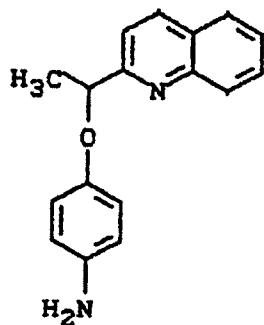
35

40



Ausbeute: 49% der Theorie

Fp. : 156° C



Ausbeute: 95% der Theorie

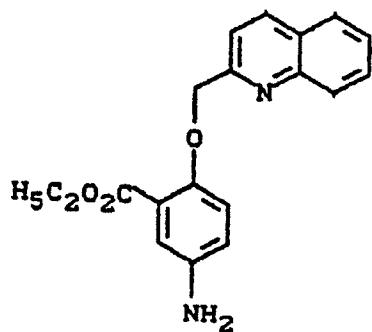
Fp. : 86 - 88° C

Beispiel 33

45 2-(4-Amino-2-ethoxycarbonyl-phenoxyethyl)chinolin

50

55

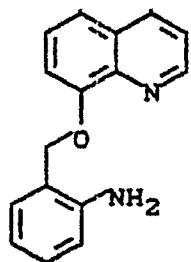


Ausbeute: 57% der Theorie
Fp. : 93 - 95° C

5 Beispiel 34

8-(2-Aminobenzyl)oxychinolin

10



15

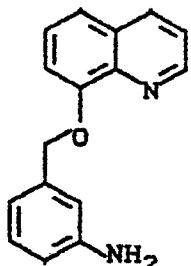
20 Ausbeute: 60% der Theorie
Fp. : 103 - 105° C (Essigester)

Beispiel 35

25

8-(3-Aminobenzyl)oxychinolin

30



35

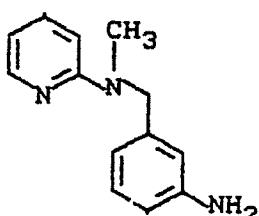
40 Ausbeute: 74% der Theorie
Fp. : 146 - 147° C (Ethanol)

Beispiel 36

45

2-[N-(3-Aminobenzyl)-N-methyl]aminopyridin

50



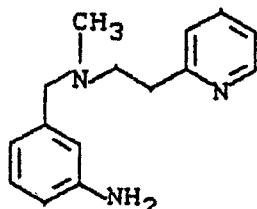
55

Ausbeute: 92% der Theorie
R₁ = 1.64 (System a)

Beispiel 37

2-[2-(N-3-aminobenzyl-N-methyl)aminoethyl]pyridin

5



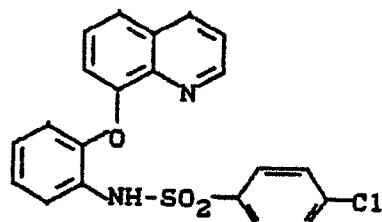
10

Ausbeute: 64% der Theorie
 15 R_f = 0,26 (CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1)

Beispiel 38

20 N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

25



30

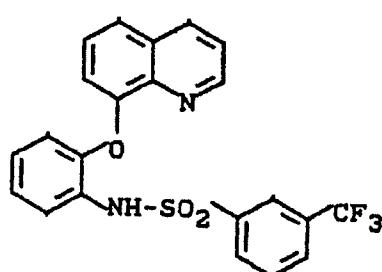
3,54 g 8-(2-Aminophenoxy)chinolin werden in 70 ml Dichlormethan gelöst und bei 25° C mit einer Lösung von 3,17 g 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid in 30 ml Dichlormethan versetzt. Nach 1 h werden 2,42 ml Pyridin zugegeben und 15 h bei 25° C gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wird der Rückstand mit Wasser verrührt. Das Produkt wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 94% der Theorie
 35 Fp.: 135 - 137° C (Ethanol)

Analog Beispiel 38 wurden hergestellt:

40 Beispiel 39

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

45



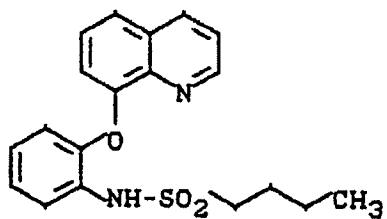
50

55 Ausbeute: 68% der Theorie
 R_f = 2.89 (System a)

Beispiel 40

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid

5

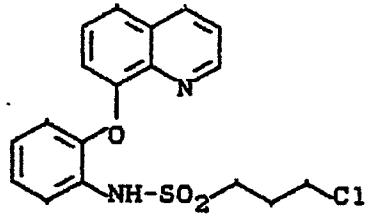


Ausbeute: 51% der Theorie
 Fp. : 87 - 88° C

Beispiel 41

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

25



Ausbeute: 50% der Theorie
 $R_t = 2.00$ (System a)

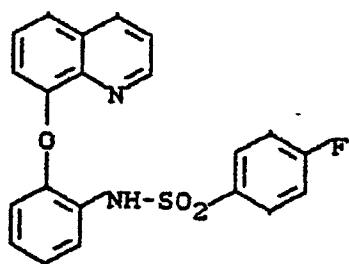
35

Beispiel 42

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

40

45



Ausbeute: 46% der Theorie
 Fp. : 243 - 244° C (Methanol)

55

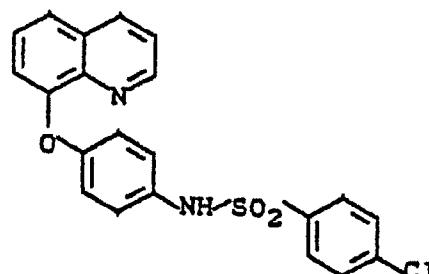
Beispiel 43

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

5

10

15



Ausbeute: 91% der Theorie
Fp. : 220° C (Methanol)

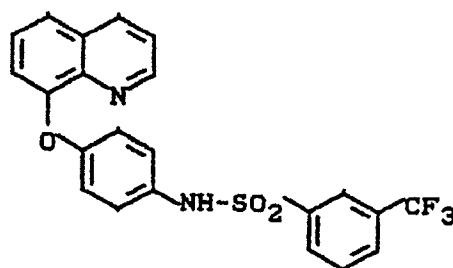
20

Beispiel 44

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluoromethylbenzolsulfonamid

25

30



35 Ausbeute: 66% der Theorie
Fp. : 186° C (Methanol)

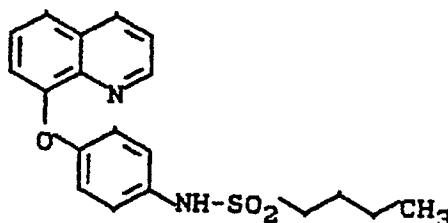
40

Beispiel 45

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid

45

50



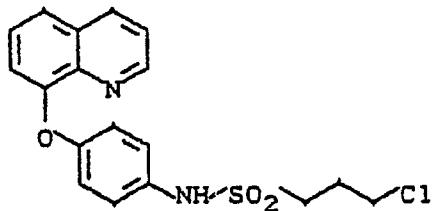
Ausbeute: 65% der Theorie
Fp. : 162° C (Methanol)

55

Beispiel 46

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

5



10

Ausbeute: 69% der Theorie
Fp. : 161 - 162° C (Methanol)

15

Beispiel 47

20

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

25

30

35

Ausbeute: 76% der Theorie
Fp. : 181 - 183° C (Methanol)

40

Beispiel 48

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

45

50

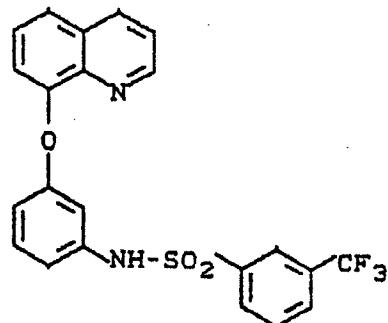
55

Ausbeute: 61% der Theorie
Fp. : 190 - 191° C (Ethanol)

Beispiel 49

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

5



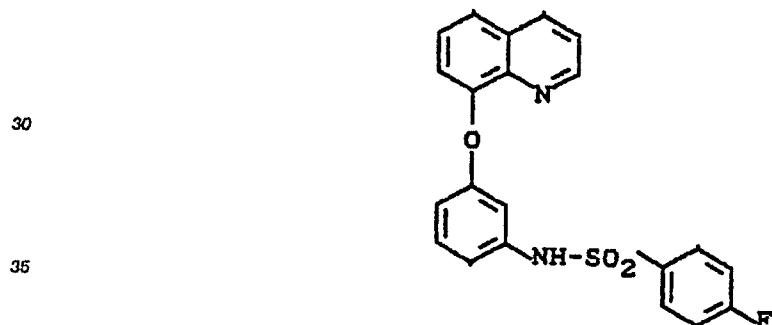
Ausbeute: 53% der Theorie
Fp. : 171 - 173° C (Ethanol)

20

Beispiel 50

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

25



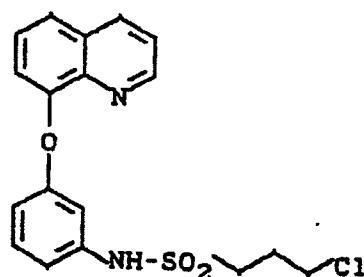
Ausbeute: 51% der Theorie
Fp. : 201 - 202° C (Methanol)

45

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

50

55



Ausbeute: 66% der Theorie

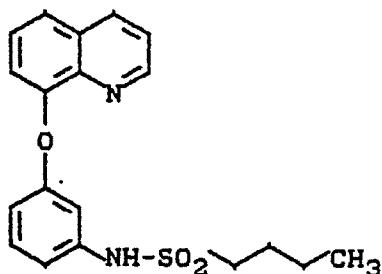
Fp. : 138 - 140° C (Ethanol)

Beispiel 52

5

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid

10



15

Ausbeute: 56% der Theorie

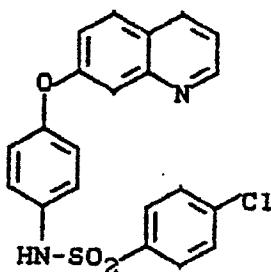
Fp. : 107 - 108° C (Diisopropylether)

Beispiel 53

25

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

30



35

Ausbeute: 93% der Theorie

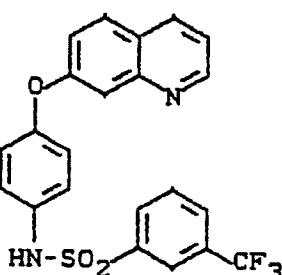
Fp. : 208° C (Methanol)

Beispiel 54

45

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

50

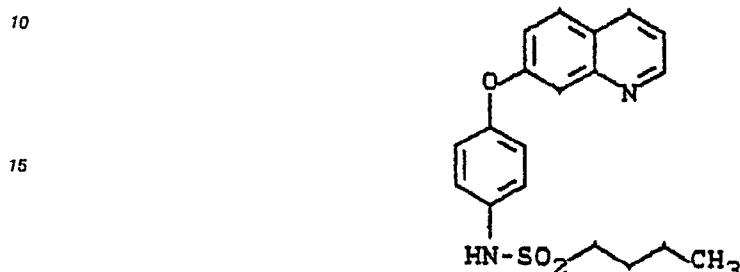


55

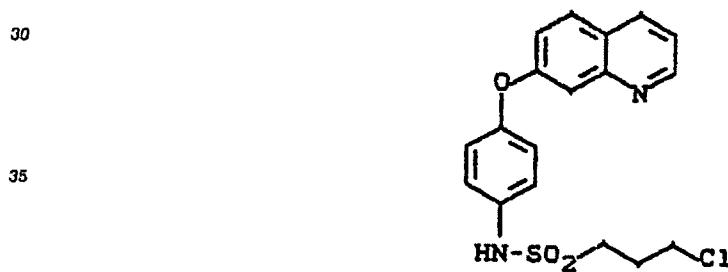
Ausbeute: 64% der Theorie
Fp. : 190° C (Methanol)

5 Beispiel 55

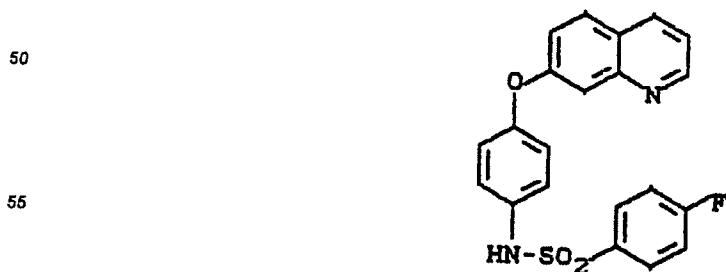
N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]butansulfonamid

25 Beispiel 58

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

45 Beispiel 57

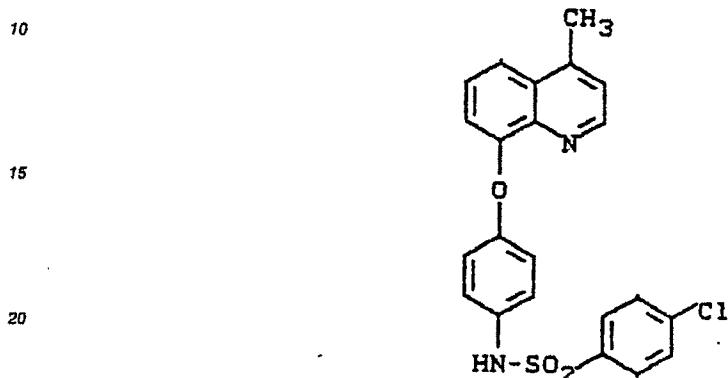
N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-fluorobenzolsulfonamid



Ausbeute: 61% der Theorie
Fp. : 175 - 178° C (Methanol)

5 Beispiel 58

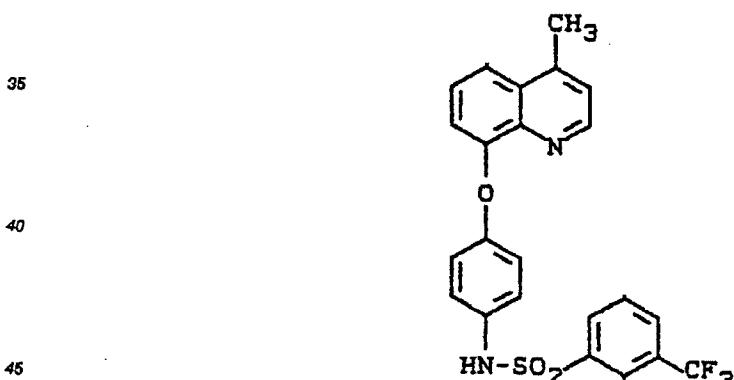
N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 94% der Theorie
Fp. : 223 - 224° C (Methanol)

Beispiel 59

30 N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 70% der Theorie
Fp. : 202 - 203° C

50

55

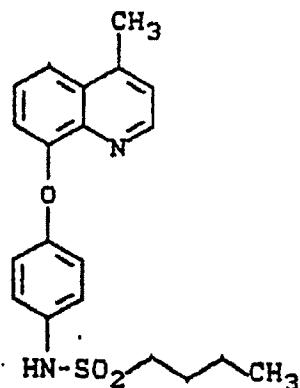
Beispiel 60

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid

5

10

15



20 Ausbeute: 81% der Theorie

Fp. : 208 - 209° C (Ethanol)

25

Beispiel 61

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorophenyl]-4-chlorobenzolsulfonamid

30

35

40

Ausbeute: 90% der Theorie

Fp. : 188 - 199° C (Ethanol)

45

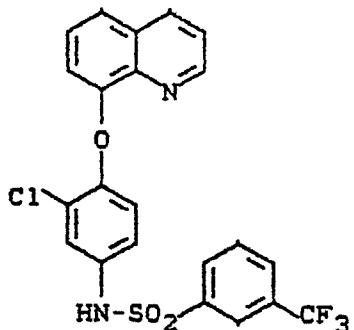
50

55

Beispiel 62

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamide

5



10

15

20

Beispiel 63

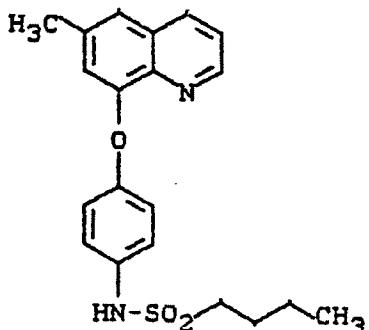
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid

25

30

35

40

Ausbeute: 88% der Theorie
Fp. : > 245° C (Methanol)Beispiel 64

45 N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfoanmid

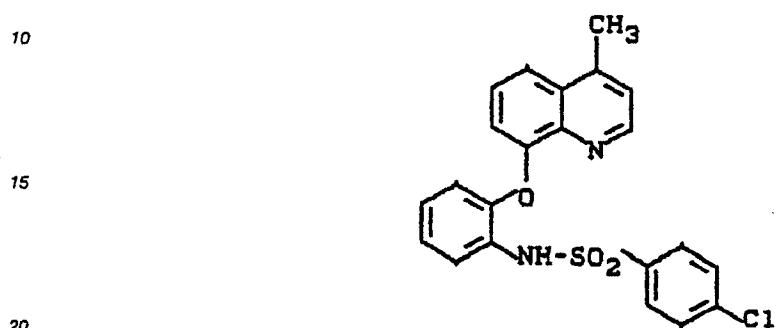
50

55

Ausbeute: 94% der Theorie
Fp. : > 245° C

5 Beispiel 65

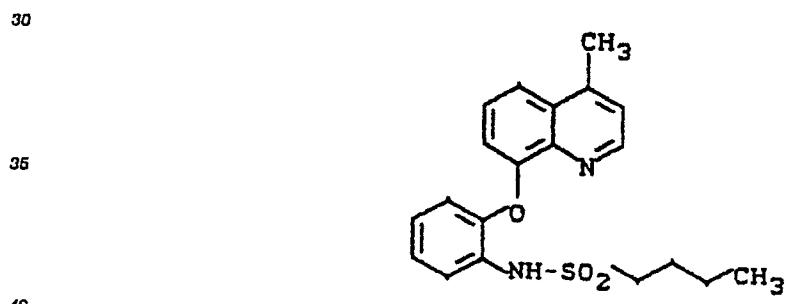
N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzoisulfonamid



Ausbeute: 80% der Theorie
Fp. : 123 - 125° C (Methanol)

25 Beispiel 66

N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid



Ausbeute: 62% der Theorie
 $R_t = 2.21$ (System a)

45

50

55

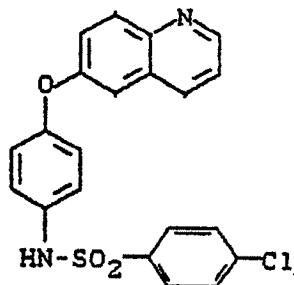
Beispiel 67

N-[4-(Chinolyl-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

5

10

15



Ausbeute: 33% der Theorie
Fp. : > 255° C

20

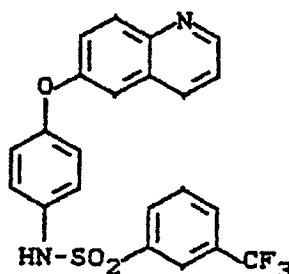
Beispiel 68

N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

25

30

35



Ausbeute: 60% der Theorie
Fp. : 142 - 143° C (Methanol)

40

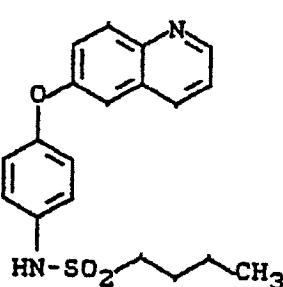
Beispiel 69

N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamide

45

50

55

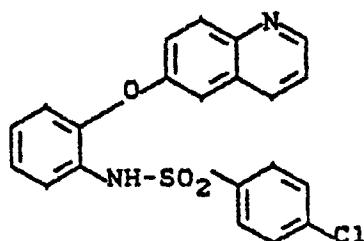


Ausbeute: 84% der Theorie
Fp. : 170° C (Methanol)

Beispiel 70

N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid

5



10

15

Ausbeute: 84% der Theorie

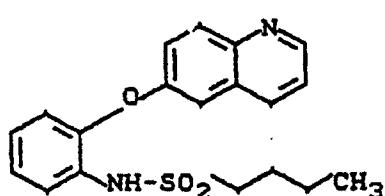
Fp. : 151 - 152° C (Ethanol)

20

Beispiel 72

N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamid

25



30

Ausbeute: 62% der Theorie

Fp. : 131 - 133° C (Ethanol)

35

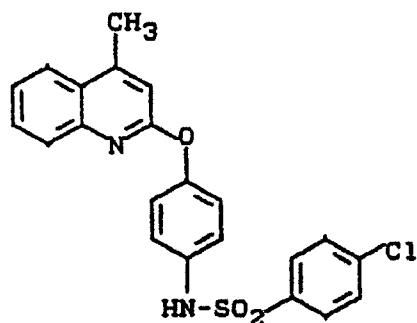
Beispiel 72

N-[4-(4-Methylchinolin-2-yloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid

40

45

50



Ausbeute: 88% der Theorie

Fp. : 174 - 176° C (Methanol)

55

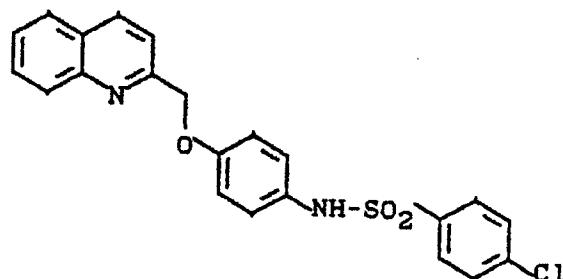
Beispiel 73

N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

5

10

15



Ausbeute: 82% der Theorie
Fp. : 125° C (Methanol)

20

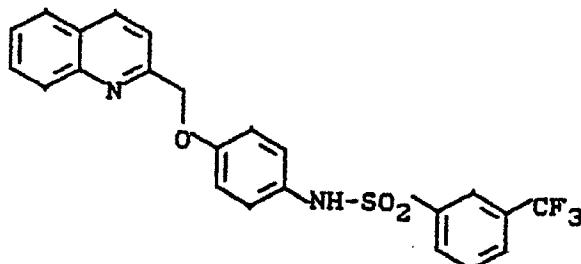
Beispiel 74

N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

25

30

35



Ausbeute: 93% der Theorie
Fp. : 81 - 83° C (Methanol)

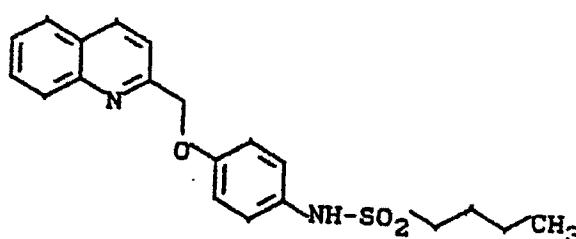
40

Beispiel 75

N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid

45

50

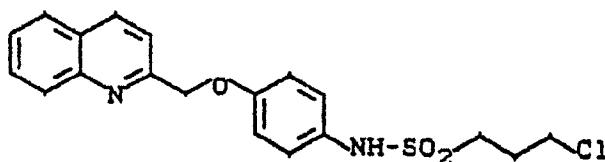


Ausbeute: 77% der Theorie
Fp. : 113° C (Ethanol)

Beispiel 78

N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

5



10

Ausbeute: 74% der Theorie
Fp. : 117° C (Methanol)

15

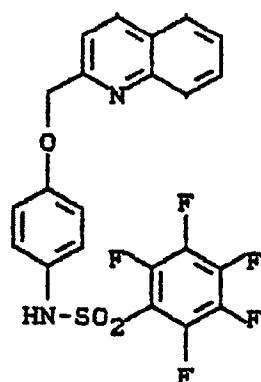
Beispiel 77

N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]pentafluorbenzolsulfonamid

20

25

30



35

Ausbeute: 37% der Theorie
Fp. : 170 - 178° C (Toluol)

40

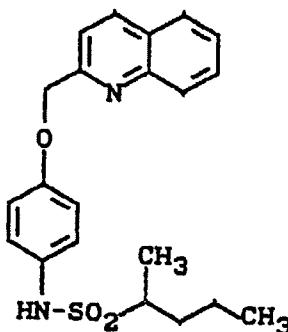
Beispiel 78

N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]-1-methylbutansulfonamid

45

50

55



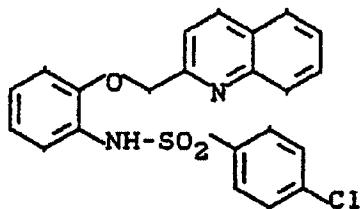
Ausbeute: 70% der Theorie
R_t = 1.68 (System a)

Beispiel 79

N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

5

10



Ausbeute: 82% der Theorie
15 Fp. : 129 - 130° C (Methanol)

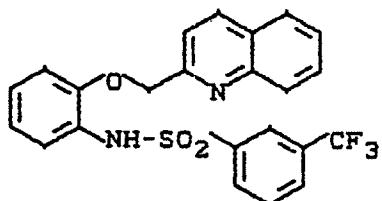
Beispiel 80

20

N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

25

30



Ausbeute: 79% der Theorie
Fp. : 154-155° C (Methanol)

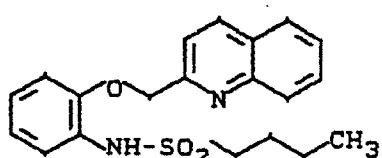
35

Beispiel 81

40

N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid

45



Ausbeute: 40% der Theorie
Fp. : 93 - 94° C (Methanol)

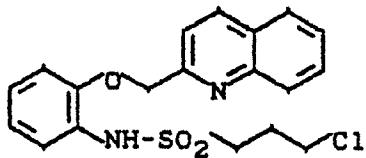
50

55

Beispiel 82

N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

5



10

Ausbeute: 67% der Theorie

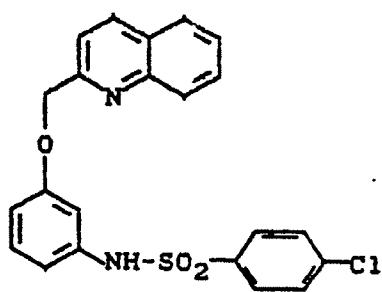
Fp. : 100 - 101° C (Methanol)

15

Beispiel 83

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

20



25

Ausbeute: 85% der Theorie

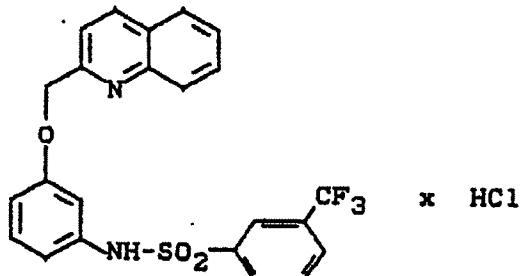
Fp. : 157 - 159° C (Isopropanol)

35

Beispiel 84

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid Hydrochlorid

40



45

Ausbeute: 81% der Theorie

Fp. : 183 - 187° C (Isopropanol)

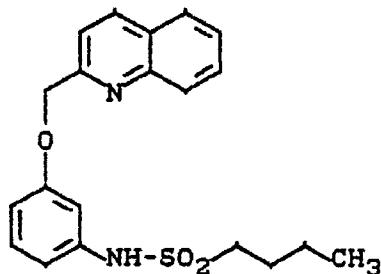
50

55

Beispiel 85

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid

5



15

Ausbeute: 67% der Theorie
Fp. : 105 - 106° C (Isopropanol)

20

Beispiel 86

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

25

30

35

Ausbeute: 90% der Theorie
Fp. : 116 - 117° C (Isopropanol)

40

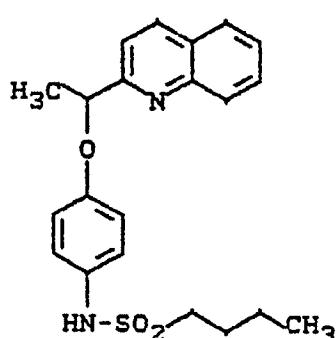
Beispiel 87

N-[4-[1-(Chinolin-2-)ethoxy]phenyl]butansulfonamid

45

50

55

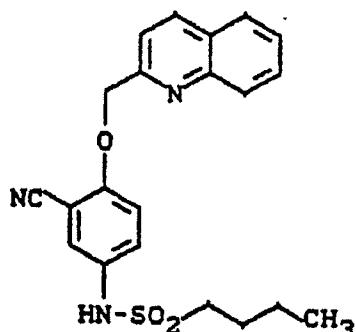


Ausbeute: 89% der Theorie
 $R_f = 1.80$ (System a)

Beispiel 88

N-[4-(Chinolin-2-yl)methyloxy-3-cyano-phenyl]butansulfonamid

5



10

15

20

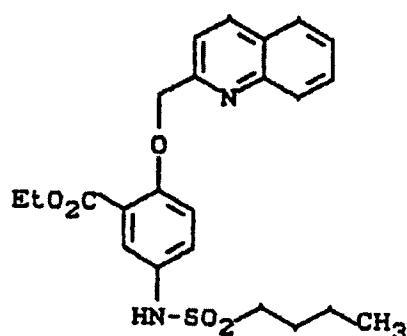
Ausbeute: 43% der Theorie
Fp. : 158 - 160° C (Isopropanol)

25

Beispiel 89

N-[3-Ethoxycarbonyl-4-(chinolin-2-yl)methyloxy-phenyl]butansulfonamid

30



35

40

Ausbeute: 33% der Theorie
Fp. : 90 - 92° C

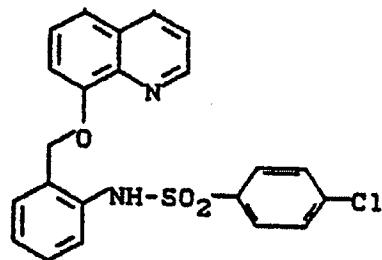
45

Beispiel 90

N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

50

55



Ausbeute: 31% der Theorie
Fp. : 136 - 137° C

Beispiel 91

N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

5

10

15

20

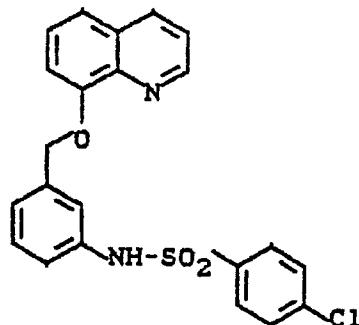
Beispiel 92

25

30

35

40



Ausbeute: 81% der Theorie

Fp. : 201 - 202° C (Methanol)

25

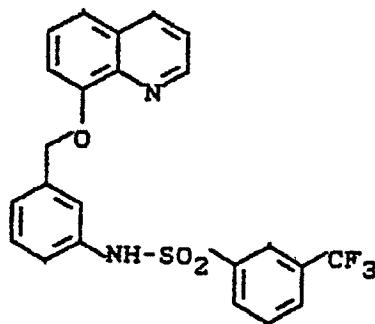
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

25

30

35

40



Ausbeute: 60% der Theorie

Fp. : 210 - 212° C (Ethanol)

25

25

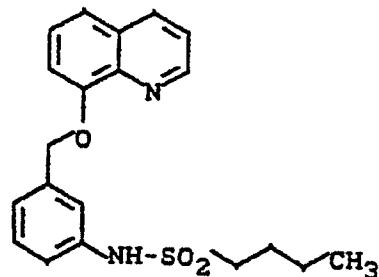
Beispiel 93

45

N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid

50

55



Ausbeute: 42% der Theorie

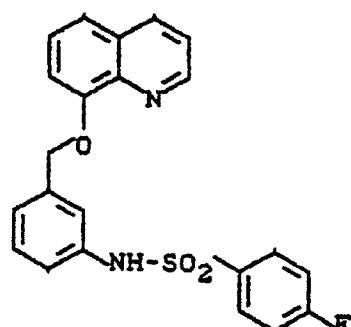
Fp. : 136 - 137° C (Ethanol)

Beispiel 94

5

N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

10



15

20

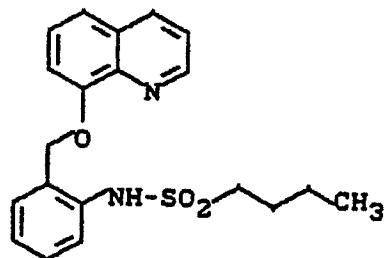
Ausbeute: 88% der Theorie

Fp. : 206 - 207° C (Ethanol)

Beispiel 95

N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid

30



35

40

Ausbeute: 56% der Theorie

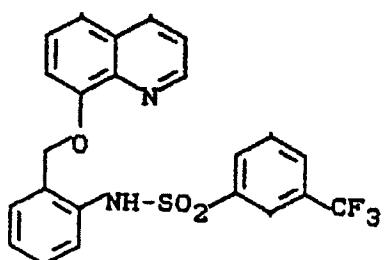
Fp. : 88 - 89° C (Ethanol)

45

Beispiel 96

N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

50



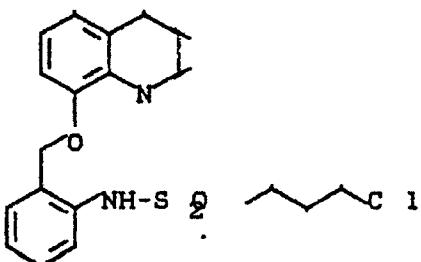
55

A u s b e u t % e . T h e o r i d e r
Fp. - 12° (E1#2 10 C) an I

5 B p e i s i e l 97

N-[{2'-Ch-1yn oxyli n y 8-} ph m p th Irpi epams | 3-ch lo o u lf o n am i d

10



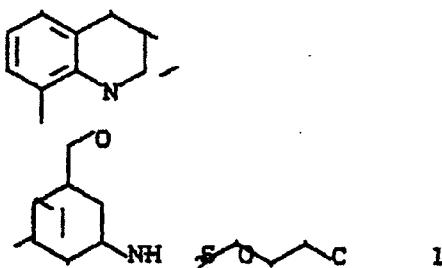
7.5

20 Ausbeute . 57% der Th eone
Fp. : -9.6°C 7

B spi i e i 98

25 N-[3-(C h-1n y lxy n -8-y lpo y ei)-] 18'-ch -l o r o a n s u lf o n am i d

30



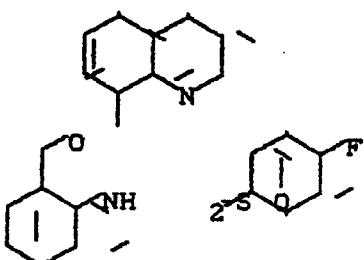
35

40 Ausbeute . 72% der Th eone
Fp. : 4.21 ° (-43 ° C) E than o l

B spi i e i 99

45 N-[2-(C h-1n y lky n -8-y lpo y ei)-] 10 benzsu lf o n am i d

50



55

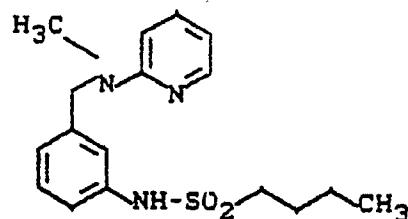
A u s b e u t e . 95% d er Th eone
Fp. : -12.1 (Eth 1 22) C an o l

Beispiel 100

N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]butansulfonamid

5

10



Ausbeute: 78% der Theorie

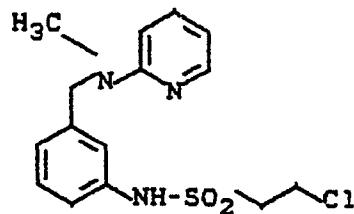
15 R_t = 1.80 (System a)Beispiel 101

20

N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-chloropropansulfonamid

25

30



Ausbeute: 71% der Theorie

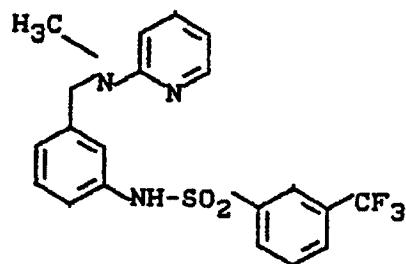
Fp. : 63 - 65° C

35

Beispiel 102

40

45



50 Ausbeute: 81% der Theorie

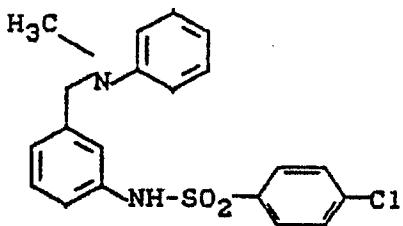
Fp. : 194 - 197° C

55

Beispiel 103

N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

5



10

Ausbeute: 70% der Theorie
Fp. : 113 - 114° C

15

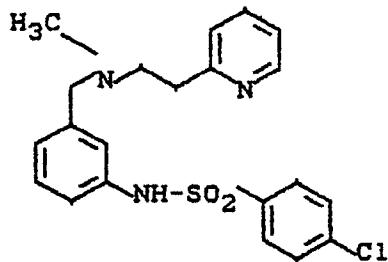
Beispiel 104

20

N,N',N'-{3-[{Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl}aminomethyl]phenyl}-4-chlorbenzolsulfonamid

25

30



35

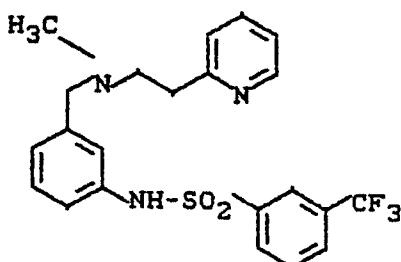
Ausbeute: 74% der Theorie
 $R_f = 0,58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)Beispiel 105

40

N,N',N'-{3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethylphenyl}-3-trifluoromethylbenzolsulfonamid

45

50

Ausbeute: 73% der Theorie
 $R_f = 0,59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)

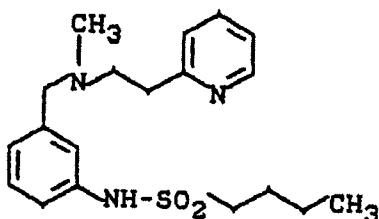
55

Beispiel 106

N,N',N'-{3-{{[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl}phenyl}butansulfonamid}

5

10



Ausbeute: 35% der Theorie
 15 $R_t \approx 0,58$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1)

AnwendungsbeispieleBeispiel 107

(Thrombozytenaggregationshemmung)

Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wässriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreiches Zitratplasma (PRP) (Jürgens/Beller, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart, 1959).

Für diese Untersuchungen wurden 0,8 ml PRP und 0,1 ml der Wirkstofflösung bei 37° C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode (Born, G.V.R., J. Physiol. (London), 162, 67, 1962) im Aggregometer bei 37° C bestimmt (Therapeutische Berichte 47, 80-86, 1975). Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 0,1 ml Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt. Die Veränderung der optischen Dichte in der Probe der PRP wurde während einer Zeitdauer von 6 Minuten aufgezeichnet und der Ausschlag nach 6 Minuten bestimmt. Hierzu wird die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.

Als Grenzkonzentration wird der Bereich der minimal effektiven Konzentration angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1 Thrombozytenaggregationshemmung

Beispiel-Nr.	Hemmung µg/ml (Grenzkonzentration)
38	0,3-0,1
43	1,0-0,1
44	10 - 1
45	10 - 1
46	1,0 - 0,1
52	10 - 3
58	10 - 3
74	3,0 - 1,0
90	1,0 - 0,1

Als Maß für eine Lipoxygenase-Hemmung wurde die Freisetzung von Leukotrien B₄ (LTB₄) an polymorphekernigen Rattenleukozyten (PMN) nach Zugabe von Substanzen und Ca-Ionophor mittels reverse phase HPLC nach Borgeat, P. et al, Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 2148-2152 (1979) bestimmt. Die in vivo-Aktivität der Verbindungen wurde mit dem Mäuseohr-Entzündungsmodell nach Young, J.M. et. al., J. of Investigative Dermatology 82, 367-371 (1984) nachgewiesen.

In den Tabellen 2 und 3 sind beispielhaft die nach diesem Test erzielten Werte einiger erfindungsgemäße Verbindungen aufgeführt:

Tabelle 2 Lipoxygenasehemmung

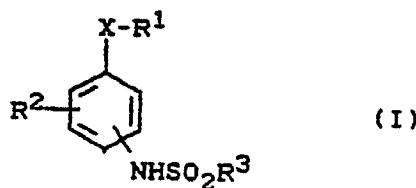
Bsp.-Nr.	IC ₅₀ -Wert (g/ml)
53	8.8 x 10 ⁻⁸
54	1.7 x 10 ⁻⁷
57	3.3 x 10 ⁻⁸
73	1.0 x 10 ⁻⁷
74	1.0 x 10 ⁻⁷
75	5.7 x 10 ⁻⁸
76	4.6 x 10 ⁻⁸
78	7.4 x 10 ⁻⁸

Tabelle 3 Mouse Ear Inflammation Test

Beispiel	Dosis	Entzündungshemmung %
58	2 mg/Ohr top.	58
75	"	39
78	"	65
44	100 mg/kg p.o.	38
75	"	46
76	"	37

Ansprüche

1. Phenylsulfonamide der Formel (I)



in welcher

R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl-oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl,

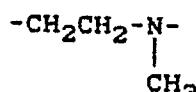
Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxycarbonyl oder Alkylsulfonyl,
 R² -für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxycarbonyl
 steht,

- 5 R³ -für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch
 Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylothio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxycarbonyl
 oder
 -für Pentafluorphenyl oder
 -für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl,
 Aryloxy, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkoxy, Alkylothio oder Trifluormethyl
 und
 10 X - für eine Gruppierung -O-, -A-B-oder -B-A-steht,
 wobei
 A - -O-,

15



20 oder



25

bedeutet und
 B - -CH₂-oder

30



35

bedeutet wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest
 stehen darf,

wenn X für die Gruppierung -O-steht.
 und deren Salze.

2. Phenylsulfonamide nach Anspruch 1,
 wobei

40 R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl-oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom,
 Niederalkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Niederalkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
 Niederalkoxycarbonyl, Niederalkylsulfonyl,

R² -für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
 oder Niederalkoxycarbonyl steht,

45 R³ -für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor,
 Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl,
 Cyano, Niederalkoxycarbonyl oder

-für Pentafluorphenyl oder

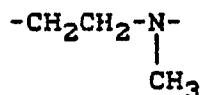
-für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert
 sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Cyano, Niederalkoxy oder Trifluormethyl

50 und
 X - für eine Gruppierung -O-, -A-B-oder -B-A-steht,
 wobei
 A - -O-,

55



oder



bedeutet und
B - -CH_2 -oder

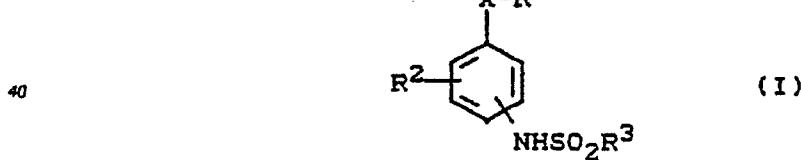
10



- 15 bedeutet,
wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht,
und deren Salze.
3. Phenylsulfonamide nach den Ansprüchen 1 und 2,
- wobei
- 20 R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Trifluormethyl,
R² -für Wasserstoff, Cyano, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl steht,
R³ -für Phenyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Aloxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
- für Pentafluorphenyl oder
- für geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor oder Phenyl
- 25 und
- X - für -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -OCH(CH₃)-, CH₂N(CH₃)-, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-steht
wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht
und deren Salze.

4. Phenylsulfonamide der Formel (I)

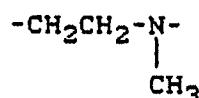
35



- in welcher
- 45 R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Aloxycarbonyl oder Alkylsulfonyl,
R² -für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Aloxycarbonyl steht,
R³ -für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch
- 50 Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkythio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Aloxycarbonyl oder
- für Pentafluorphenyl oder
- für geradketiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Aloxycarbonyl, Alkoxy, Alkythio oder Trifluormethyl
- 55 und
- X - für eine Gruppierung -O-, -A-B- oder -B-A-steht,
wobei
A - -O-,



5 , oder



10

bedeutet und
B = -CH₂-oder

15

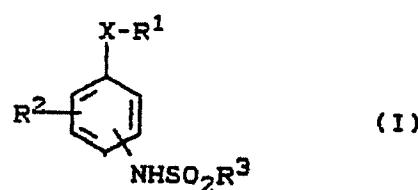


20 bedeutet

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht,
und deren Salze,
zur therapeutischen Behandlung.

5. Verfahren zur Herstellung von Phenylsulfonamiden der Formel (I)

25



30

in welcher

R¹ -für einen Pyridyl-, Chinolyl-oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,
R² -für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

R³ -für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkythio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

-für Pentafluorphenyl oder

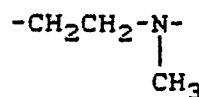
-für geradketiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkythio oder Trifluormethyl und

45 X - für eine Gruppierung -O-, -A-B-oder -B-A-steht,
wobei
A = -O-,

50



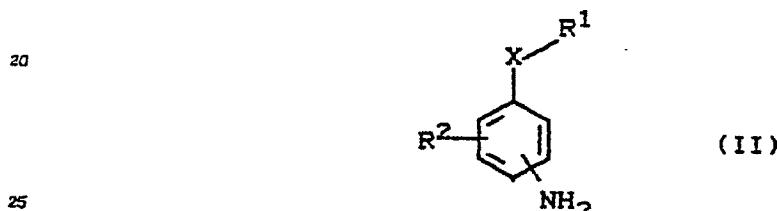
55 , oder



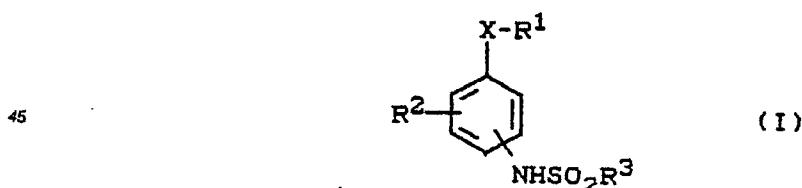
5 bedeutet und
B - -CH_2 -oder



- bedeutet wobei R¹ nicht für ein Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht,
und deren Salze,
15 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
Amine der allgemeinen Formel (II)



- in welcher
R¹, R² und X die oben angegebene Bedeutung haben, mit Sulfonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel
(III)
30 R³-SO₂-Y (III)
in welcher
R³ die oben angegebene Bedeutung hat
und
Y - für Halogen steht
35 in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt und dann
gegebenenfalls im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden Säure umsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich
von -30° C bis +150° C durchführt
7. Arzneimittel, enthaltend ein oder mehrere Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)



- 40 in welcher
50 R¹ - für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl,
Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,
R² - für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl
steht,
55 R³ - für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch
Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkythio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl
oder
- für Pentafluorphenyl oder
- für geradketiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl,

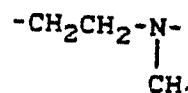
Aryloxy, Cyano, Alkoxycarbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

X - für eine Gruppierung -O-, -A-B-oder -B-A-steht,
wobei

5 A - -O-,



, oder



bedeutet und
B - -CH₂-oder

20

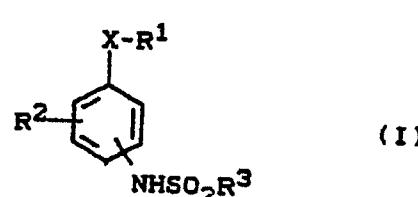


25 bedeutet

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht,
und deren Salze.

8. Arzneimittel nach Anspruch 7, enthaltend 0,5 bis 90 Gew.-% Phenylsulfonamide, bezogen auf die
Gesamtmasse.

30 9. Verwendung von Phenylsulfonamiden der Formel



40 in welcher

R¹ - für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxycarbonyl oder Alkylsulfonyl, R² - für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxycarbonyl steht,

45 R³ - für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxycarbonyl - für Pentafluorphenyl oder

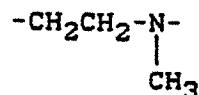
50 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, und

X - für eine Gruppierung -O-, -A-B-oder -B-A-steht,
wobei

55 A - -O-.



5 , oder



10

bedeutet und
B - $-\text{CH}_2-$ oder

15



20 bedeutet

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung -O-steht,
und deren Salze,

zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Lipoxygenasehemmern.
11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Thrombozytenaggregationshemmern.
12. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung von enzymatischen Reaktionen.

30

35

40

45

50

55

62